

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61L 27/00, A61K 6/06		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/03491 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1987 (18.06.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00702		(81) Bestimmungsstaaten: AU, JP, US.	
(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Dezember 1986 (03.12.86)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 42 744.2			
(32) Prioritätsdatum: 3. Dezember 1985 (03.12.85)			
(33) Prioritätsland: DE			
(71)(72) Anmelder und Erfinder: EWERS, Rolf [DE/DE]; Graf-Spee-Strasse 46, D-2300 Kiel 1 (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KASPERK, Christian [DE/DE]; Lorenzendamm 20, D-2300 Kiel 1 (DE).			
(74) Anwalt: WEBER & HEIM; Hofbrunnstrasse 36, D- 8000 München 71 (DE).			

(54) Title: POROUS HYDROXYLAPATITE MATERIAL

(54) Bezeichnung: PORÖSES HYDROXYLAPATIT-MATERIAL

(57) Abstract

A porous hydroxylapatite material is made from the basic calcium-rich skeleton of calcium-incrusted algae converted into hydroxylapatite and is used as a substitute for bone or for the radix dentis, as an augmentation and stabilisation material, substitute hollow body or defect filler material.

(57) Zusammenfassung

Poröses Hydroxylapatit-Material, welches aus dem in Hydroxylapatit umgewandelten kalziumreichen Grundskelett aus kalkinkrustierenden Algen hergestellt worden ist und zur Verwendung als Knochenersatz, Zahnwurzelerersatz, Augmentationsmaterial, Stabilisierungsmaier, Hohlkörperersatz oder Defektfüllungsmaterial dient.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Poröses Hydroxylapatit-Material

Die Erfindung betrifft ein poröses Hydroxylapatit-Material und dessen Verwendung in der Medizin, Zahnmedizin und Tiermedizin.

Aus der US-Patentschrift 3 929 971 ist bereits ein synthetisches, poröses Hydroxylapatit-Material bekannt, welches eine spezielle Mikrostruktur aufweist und als Biomaterial, z.B. als Prothetikmaterial, Knochenimplantate und dergleichen verwendet werden kann. Dieses vorbekannte Hydroxylapatit-Material wird aus den Karbonatskeletten von Meerestieren, insbesondere Korallen und Seesternen hergestellt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines weiteren porösen Hydroxylapatit-Materials, das aufgrund der bei seiner Herstellung verwendeten Ausgangsmaterialien eine spezielle Porosität aufweist und in spezieller Form vorliegt.

Zur Lösung dieser Aufgabe dient das poröse Hydroxylapatit-Material, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Material aus dem in Hydroxylapatit umgewandelten kalziumreichen Grundskelett von kalkinkrustierenden Algen hergestellt ist.

Gemäß bevorzugten Ausführungsformen sind die Poren des porösen Hydroxylapatit-Materials durch ein resorbierbares oder ein knocheninduktives Material wie Knochengelatine ausgefüllt.

Das erfindungsgemäße poröse Hydroxylapatit-Material findet insbesondere Verwendung als Knochenersatz, Zahnwurzeler-

satz, Stabilisierungsmaterial, Hohlkörperersatz, Augmentationsmaterial, Unterfütterungsmaterial oder Defektfüllungsmaterial.

Zur Herstellung des Hydroxylapatit-Materials können gemäß der Erfindung sämtliche Algen, insbesondere des Eu- und Sublitorals der Weltmeere, insbesondere Spezies der Corallinaceae wie *Corallina officinalis*, *Corallina rubens*, *Lithothamnion calcarum* und Spezies der Codiaceae, z.B. *Halimeda spec.*, einschließlich benthisch-krustenförmiger Algen wie *Lithothamnion spec.* und *Lithophyllum spec.* verwendet werden, die überhaupt Kalk inkrustieren, sei es auch nur geringfügig.

Um das Kalkskelett der Algen zu erhalten, müssen die organischen Bestandteile der Algen zunächst entfernt werden. Dies kann durch sogenannte "Mazeration" erfolgen. Hierzu kann beispielsweise vitales oder getrocknetes Algenmaterial durch Kupferkomplexsalze, z.B. Schweizer's Reagens, oder mit Lithiumchlorid oder-bromidlösungen behandelt werden, oder es kann eine Pyrolyse durchgeführt werden. Solche Mazerationsverfahren, d.h. Arbeitsweisen zur Entfernung des organischen Materials, sind ebenfalls in der zuvor genannten US-PS 3 929 971 beschrieben, z.B. das Eintauchen in verdünnte Natriumhypochloritlösungen.

Nach der Mazeration mittels Schweizer's Reagens oder Lithiumchloridlösung oder nach einer Pyrolyse wird das von organischer Substanz restlos befreite Kalziumkarbonatgrundmaterial, das in Form eines Granulates vorliegt, gründlich mit destilliertem Wasser gewaschen. Die Korngröße des Materials liegt zwischen 0,1 und 2 mm.

Das aus den Algen gewonnene, kalziumreiche Grundskelett wird dann in an sich bekannter Weise in Hydroxylapatit umgewandelt. Diese Umwandlung in Hydroxylapatit erfolgt üblicherweise nach einem hydrothermischen Verfahren unter Anwendung eines Phosphatsalzbades. Hierzu können Alkalimetallphosphate wie Natriumorthophosphat, Kaliumorthophosphat und Ammoniumorthophosphat, saure Phosphate und Mischphosphate verwendet werden. Ebenfalls kann Orthophosphorsäure hierzu verwendet werden. Diese hydrothermale Behandlung zur Umwandlung von Kalziumcarbonat in Hydroxylapatit ist ebenfalls in der zuvor genannten US-Patentschrift 3 929 971 beschrieben. Die hydrothermale Behandlung wird in üblicher Weise bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur durchgeführt.

Ein Beispiel für eine solche Behandlung besteht darin, die porösen, mazerierten Granula aus Kalk inkrustierenden Algen mit Natriumhydrogenphosphat und bidestilliertem Wasser in einem Verhältnis 1 : 1 : 4 in einem geschlossenen Behälter für 2 bis 3 Tage unter folgen Bedingungen zu halten:

- a) 300 °C und 500 bar oder
- b) 600 °C und 1000 bar.

Je nach den angewandten physikalischen Bedingungen kann auf die Resorbierbarkeit des Materials in der Knochenchirurgie Einfluß genommen werden.

Nach der hydrothermalen Behandlung liegt das Hydroxylapatit-Material üblicherweise in Granulatform vor. Aus

dieser Granulatform können kompakte Stücke durch Agglomeration, z.B. durch übliche Sinterverfahren, gegebenenfalls unter Anwendung von Druck und unter Zusatz üblicher Sinterhilfsmittel hergestellt werden.

Zur Agglomeration des Granulats zu kompakten Stücken werden diese zunächst zu Formkörpern gepreßt und diese dann nach einer etwa vierstündigen Vorwärmphase bei einer Temperatur von 1000 bis 1400°C während 4 bis 5 Stunden gebrannt, anschließend wird z.B. während 4 bis 5 Stunden abgekühlt. Zur bewußten Beeinflussung der Porengröße des Hydroxylapatitkörpers nach Sinterung wird die Sinterung unter Zugabe empirisch ermittelter Mengen H₂O (bidest.) durchgeführt.

Die Poren des erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Materials können mit resorbierbaren Materialien gefüllt sein. Hierdurch kann die Verträglichkeit des Hydroxylapatit-Materials bei der Verwendung in der Medizin, Zahnmedizin oder Tiermedizin verbessert werden, insbesondere kann die bei porösem Hydroxylapatit-Material auftretende Infektionsrate durch Füllung der Poren gesenkt und/oder die Knocheninduktion gesteigert werden. Als resorbierbare Materialien können lyophilisiertes heterologes Collagenvlies, homologes lyophilisiertes Fibrin, Gips, Proteine wie Gelatine oder Polymilchsäurepräparate, z.B. Polydioxanone verwendet werden.

Ein Vorteil einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Materials im Vergleich zu porösem Hydroxylapatit-Material, das aus Korallenmaterialien gemäß der US-PS 3 929 971 hergestellt wurde, liegt in der Granulatform, die bei bestimmten Anwendungsmöglichkeiten Vorteile bietet.

Patentansprüche

1. Poröses Hydroxylapatit-Material, dadurch gekennzeichnet, daß das Material aus dem in Hydroxylapatit umgewandelten kalziumreichen Grundskelett von kalkinkrustierenden Algen hergestellt ist.
2. Poröses Hydroxylapatit-Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Poren durch ein resorbierbares Material ausgefüllt sind.
3. Poröses Hydroxylapatit-Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Poren durch ein knocheninduktives Material ausgefüllt sind.
4. Poröses Hydroxylapatit-Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß seine Poren durch Knochengelatine ausgefüllt sind.
5. Verwendung des porösen Hydroxylapatit-Materials nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Knochenersatz, Zahnwurzelersatz, Augmentationsmaterial, Stabilisierungsmaterial, Hohlkörperersatz oder Defektfüllungsmaterial.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 86/00702

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. ⁴ A 61 L 27/00; A 61 K 6/06

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁴	A 61 L

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	FR, A, 2223325 (RESEARCH CORP.) 25 October 1974, see claims 1,4,13,14; pages 7-8 cited in the application --	1-5
A	EP, A, 0022724 (ANVAR) 21 January 1981 see claims 1,10 --	1
A	FR, A, 2460710 (F. BASSET) 30 January 1981 see page 6, lines 7-8; claims 1-4,8 --	1
A	CH, A, 643732 (H. SCHEICHER) 29 June 1984 --	2-4
A	FR, A, 2350826 (BATTELLE) 09 December 1977 --	2-4
A	Chemical Abstracts, volume 83, No 21, 24 November 1975, (Columbus, Ohio, US), G. Blunden et al.: "Commercial collection and utilization of maerl", see page 428, abstract 177172x, & Econ. Bot. 1975, 29(2), 140-5 -----	

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATE

Date of the Actual Completion of the International Search

06 March 1987 (06. 03.87)

Date of Mailing of this International Search Report

03 April 1987 (03. 04.87)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2223325	25/10/74	DE-A, B, C 2416087 US-A- 3929971 GB-A- 1455360 CA-A- 1004026 JP-A- 50052122	07/11/74 30/12/75 10/11/76 25/01/77 09/05/75
EP-A- 0022724	21/01/81	FR-A, B 2460657 JP-A- 56018866 AU-A- 6038780 US-A- 4356572 CA-A- 1152254 AU-B- 537284 AT-B- E11489	30/01/81 23/02/81 15/01/81 02/11/82 23/08/83 14/06/84 15/02/85
FR-A- 2460710	30/01/81	None	
CH-A- 643732	29/06/84	None	
FR-A- 2350826	09/12/77	NL-A- 7704659 DE-A, B 2620891 AT-B- 352867 GB-A- 1562758 US-A- 4192021 CH-A- 632158 DE-A, B 2620890	15/11/77 17/11/77 10/10/79 19/03/80 11/03/80 30/09/82 17/11/77

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. ⁴	A 61 L 27/00; A 61 K 6/06	
II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole	
Int. Cl. ⁴	A 61 L	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	FR, A, 2223325 (RESEARCH CORP.) 25. Oktober 1974, siehe Ansprüche 1,4,13,14; Seiten 7-8 in der Anmeldung erwähnt --	1-5
A	EP, A, 0022724 (ANVAR) 21. Januar 1981 siehe Ansprüche 1,10 --	1
A	FR, A, 2460710 (F. BASSET) 30. Januar 1981 siehe Seite 6, Zeilen 7-8; Ansprüche 1-4,8 --	1
A	CH, A, 643732 (H. SCHEICHER) 29. Juni 1984 --	2-4
A	FR, A, 2350826 (BATTELLE) 9. Dezember 1977 --	2-4
A	Chemical Abstracts, Band 83, Nr. 21, 24. November 1975, (Columbus, Ohio, US), G. Blunden et al.: "Commercial collection and utilization of mael", siehe Seite 428, Zusammenfassung 177172x, & Econ. Bot. 1975, 29(2), 140-5	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Einmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. März 1987		- 3 März 1987
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevoilnachtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		M. VAN MOL

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/03/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2223325	25/10/74	DE-A, B, C 2416087 US-A- 3929971 GB-A- 1455360 CA-A- 1004026 JP-A- 50052122	07/11/74 30/12/75 10/11/76 25/01/77 09/05/75
EP-A- 0022724	21/01/81	FR-A, B 2460657 JP-A- 56018866 AU-A- 6038780 US-A- 4356572 CA-A- 1152254 AU-B- 537284 AT-B- E11489	30/01/81 23/02/81 15/01/81 02/11/82 23/08/83 14/06/84 15/02/85
FR-A- 2460710	30/01/81	Keine	
CH-A- 643732	29/06/84	Keine	
FR-A- 2350826	09/12/77	NL-A- 7704659 DE-A, B 2620891 AT-B- 352867 GB-A- 1562758 US-A- 4192021 CH-A- 632158 DE-A, B 2620890	15/11/77 17/11/77 10/10/79 19/03/80 11/03/80 30/09/82 17/11/77